

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representation of  
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

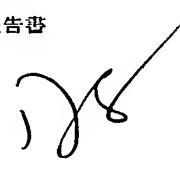
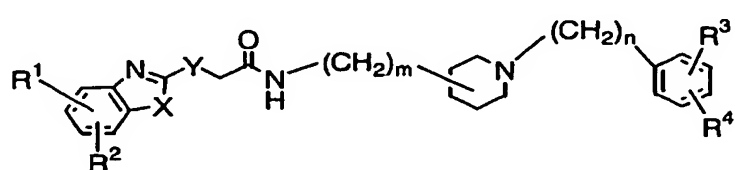
- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

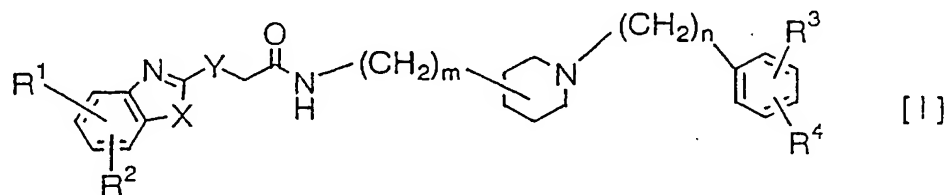
**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



<p>(51) 国際特許分類 C07D 413/12, 417/12, 417/14, A61K 31/454, A61P 43/00, 31/00, 29/00, 37/08, 11/00, 19/02, 37/00, 35/00, 9/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/53600</p> <p>(43) 国際公開日 2000年9月14日(14.09.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01479</p> <p>(22) 国際出願日 2000年3月10日(10.03.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/64194 1999年3月11日(11.03.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 納谷 朗(NAYA, Akira)[JP/JP] 小林健介(KOBAYASHI, Kensuke)[JP/JP] 石川 誠(ISHIKAWA, Makoto)[JP/JP] 佐伯敏彦(SAEKI, Toshihiko)[JP/JP] 大脇健二(OHWAKI, Kenji)[JP/JP] 大嶽憲一(OTAKE, Norikazu)[JP/JP] 野口和志(NOGUCHI, Kazuhito)[JP/JP] 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> 
<p>(54)Title: NOVEL PIPERIDINE DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 新規ピペリジン誘導体</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds represented by general formula (I) wherein m is 0 or 1; n is an integer of from 1 to 3; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are the same or different and each represents hydrogen, halogeno, amino, etc.; R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are the same or different and each represents hydrogen, halogeno, nitro, etc.; and X and Y are the same or different and each represents oxygen or sulfur. These compounds specifically inhibit, for example, binding of a chemokine to a chemokine receptor such as CCR3 to thereby regulate the selective migration and activation of leukocytes. Owing to this effect, these compounds are useful in treating, for example, acute and chronic inflammatory diseases such as sepsis, pneumonia, arthritis and allergic diseases, cancer, ischemic reflow failure, arteriosclerosis, rejection reaction in association with organ transplantation, human immunologic deficiency syndrome, etc., in particular, acute and chronic inflammatory diseases and human immunologic deficiency syndrome.</p>		

本発明は一般式 [ I ]



[式中、mは0又は1を；nは1ないし3の整数を；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基等を；R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基等を；X及びYは同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を意味する]で表される化合物等に関する。

本発明の化合物は、例えばCCR3等のケモカイン受容体へのケモカインの結合を特異的に阻害して、白血球の選択的な遊走及び活性化を抑制することにより、例えば敗血症、肺炎、関節炎、アレルギー性疾患等の急性及び慢性炎症性疾患、癌、虚血再灌流障害、動脈硬化症、臓器移植手術時の拒絶反応又はヒト免疫不全症候群等、中でも急性及び慢性炎症性疾患又はヒト免疫不全症候群等の処置剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レソト	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	TD チャード
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサオ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	マリ	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML モンゴル	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MN モーリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MR マラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	VN ヲトナム
CN 中国	IS アイスランド	MZ モザンビーク	YU ユーゴスラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NE ニジェール	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NL オランダ	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	NO ノールウェー	
CZ チェッコ	KG キルギスタン	NZ ニュー・ジーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PL ポーランド	
DK デンマーク	KR 韓国	PT ポルトガル	
		RO ルーマニア	

# 明 細 書

新規ピペリジン誘導体

## 5 技 術 分 野

本発明は医薬の分野で有用である。更に詳しくは、本発明の化合物は、白血球遊走因子であるケモカインに対する拮抗作用を有することにより、白血球の選択的な遊走及び活性化を抑制し、例えば敗血症、肺炎、関節炎、アレルギー性疾患等の急性及び慢性炎症性疾患、癌、虚血再灌流障害、動脈硬化症、臓器移植手術時の拒絶反応、ヒト免疫不全症候群等の処置剤として有用である。

## 背 景 技 術

ケモカイン類は、分子量約一万前後のポリペプチド性白血球遊走因子であり、構造の類似したペプチドファミリーが少なくとも三十種見出されている。また、これらケモカイン類の結合するケモカイン受容体は白血球上に少なくとも十七種類存在し、白血球の選択的な遊走及び活性化を介して多くの炎症性疾患において中心的な役割を果たしているものと考えられている[最新医学、53巻、5-11頁(1998年);ザ・ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン(The New England Journal of Medicine)、338巻、426-445頁(1998年);イムニティー(Immunity)、9巻、1-11頁(1998年)]。

したがって、ケモカイン受容体へのケモカインの結合を特異的に阻害する物質は、白血球の選択的な遊走及び活性化を抑制し、敗血症、肺炎、関節炎、アレルギー性疾患等の急性及び慢性炎症性疾患、癌、虚血再灌流障害、動脈硬化症、臓器移植手術時の拒絶反応、ヒト免疫不全症候群等の治療又は予防のための医薬品として有用であると考えられる。

また、ケモカイン受容体のうち、CCR3は好酸球上に特異的に発現し、アレルギー性疾患や、好酸球特異的浸潤を特徴とする疾患で中心的な受容体として働

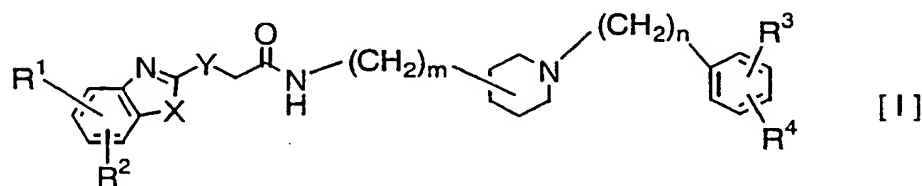
5 いていることが明らかになっている。更に、最近、ケモカイン受容体が、A I D  
 Sウイルス（H I V）の標的細胞への感染に重要な受容体であることが同定され  
 たが〔ネイチャー（N a t u r e）、3 8 1巻、6 6 1－6 6 6頁及び6 6 7－  
 6 7 3頁（1 9 9 6年）〕、ある種のH I VウイルスはC C R 3を受容体として  
 10 利用することが明らかになっている〔セル（C e l l）、8 5巻、1 1 4 9－1  
 1 5 8頁（1 9 9 6年）〕。

したがって、C C R 3へのケモカインの結合を特異的に阻害する物質は、好酸  
 球の選択的な遊走及び活性化を抑制し、アレルギー性疾患を含めた急性及び慢性  
 炎症性疾患、更にヒト免疫不全症候群等の治療又は予防のための医薬品として有  
 10 用であると考えられる。

## 発 明 の 開 示

本発明の目的は、例えばC C R 3等のケモカイン受容体へのケモカインの結合  
 を特異的に阻害して、白血球の選択的な遊走及び活性化を抑制することにより、  
 15 例えば敗血症、肺炎、関節炎、アレルギー性疾患等の急性及び慢性炎症性疾患、  
 癌、虚血再灌流障害、動脈硬化症、臓器移植手術時の拒絶反応又はヒト免疫不全  
 症候群等の処置剤を提供することである。

本発明者らは、一般式〔I〕



20 〔式中、mは0又は1を；nは1ないし3の整数を；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なっ  
 て、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルコキシカ  
 ルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキ  
 ルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、ヘテロアリールアルキ  
 ルアミノカルボニル基又はアシルアミノ基を；R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって、  
 25 水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基又はアミノ基を；X及びYは同一  
 又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を意味する〕で表される化合物がケモカイ

ン受容体拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成した。

一般式〔I〕で表される本発明化合物は、例えばCCR3等のケモカイン受容体へのケモカインの結合を特異的に阻害して、白血球の選択的な遊走及び活性化を抑制することにより、例えば敗血症、肺炎、関節炎、アレルギー性疾患等の急性及び慢性炎症性疾患、癌、虚血再灌流障害、動脈硬化症、臓器移植手術時の拒絶反応又はヒト免疫不全症候群等、中でも急性及び慢性炎症性疾患又はヒト免疫不全症候群等の処置剤として有用である。

本発明は、一般式〔I〕で表される化合物又はその塩並びにその製造法及び用途に関する。

10 本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味し、例えば塩素原子等が好適である。

「低級アルキル基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、  
15 イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-  
20 ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

「低級アルコキシ基」とは、前記低級アルキル基を有するアルコキシ基、即ち、炭素数1ないし6のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロ  
25 ポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基等が挙げられ、中でもメトキシ基、エトキシ基等が好適である。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、前記低級アルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基、即ち、炭素数2ないし7のアルコキシカルボニル基を意味し、

例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基等が挙げられ、中でもエトキシカルボニル基等が好適である。

- 5 「低級アルキルアミノカルボニル基」とは、前記低級アルキル基にモノ置換されたアミノカルボニル基を意味し、例えばメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、sec-ブチルアミノカルボニル基、tert-ブチルアミノカルボニル基等が挙げられ、中でもメチルアミノカルボニル基、  
10 エチルアミノカルボニル基等が好適である。

- 「ジ低級アルキルアミノカルボニル基」とは、前記低級アルキル基にジ置換されたアミノカルボニル基を意味し、例えばジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、エチルメチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、メチルプロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルアミノカルボ  
15 ニル基等が挙げられ、中でもジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基等が好適である。

「アラルキルアミノカルボニル基」とは、アラルキル基にモノ置換又はジ置換されたアミノカルボニル基を意味する。

- 該アラルキル基とは、例えばフェニル基、ナフチル基又はアントリル基等のアリール基を有する前記低級アルキル基を意味し、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、1-フェニルブチル基、4-フェニルブチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-(1-ナフチル)エチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、1-(2-ナフチル)エチル基、2-(2-ナフチル)エチル基  
20 等が挙げられ、中でもベンジル基、2-フェニルエチル基等が好適である。

したがって、当該アラルキルアミノカルボニル基としては、例えばベンジルアミノカルボニル基、2-フェニルエチルアミノカルボニル基等が好適である。

「ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル基」とは、ヘテロアリールアルキル基にモノ置換又はジ置換されたアミノカルボニル基を意味する。



該ヘテロアリールアルキル基とは、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基及びピリダジニル基からなる群より

5 選択されるヘテロアリール基を有する前記低級アルキル基を意味し、例えば 2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、1-(2-ピリジル)エチル基、1-(3-ピリジル)エチル基、1-(4-ピリジル)エチル基、2-(2-ピリジル)エチル基、2-(3-ピリジル)エチル基、2-(4-ピリジル)エチル基、3-(2-ピリジル)プロピル基等が挙げられ、中

10 でも 2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基等が好適である。

したがって、当該ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル基としては、例えば 2-ピリジルメチルアミノカルボニル基、3-ピリジルメチルアミノカルボニル基等が好適である。

「アシルアミノ基」とは、低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、低級アルキノイル基又はアロイル基、好ましくは低級アルカノイル基又はアロイル基にモノ置換又はジ置換されたアミノ基を意味する。

15

該低級アルカノイル基とは、炭素数 1 ないし 7 のアルカノイル基を意味し、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

20 該低級アルケノイル基とは、炭素数 3 ないし 7 のアルケノイル基を意味し、例えばアクリロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基等が挙げられる。

該低級アルキノイル基とは、炭素数 3 ないし 7 のアルキノイル基を意味し、例えばプロピオロイル基等が挙げられる。

該アロイル基とは、炭素数 7 ないし 11 のアロイル基を意味し、例えばベンゾイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基等が挙げられる。

25

したがって、当該アシルアミノ基としては、例えばアセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基等が好適である。

一般式 [I] で表される化合物の「塩」とは、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えばアミノ基を有する場合の当該アミノ基又は塩基性の複素

環基を有する場合の当該塩基性複素環基における酸付加塩の塩類を挙げることができる。

該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

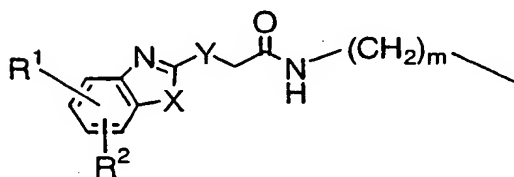
「処置剤」とは各種疾患に対して治療及び／又は予防の目的で供せられる薬剤を意味する。

- 10 前記一般式〔I〕で表される本発明の化合物を更に具体的に開示するため、式〔I〕において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に詳細に説明する。

- 本発明の一般式〔I〕の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体が存在する場合があるが、本発明の一般式〔I〕の化合物はこれら全ての立体異性体及びそれらの混合物をも包含する。

mは0又は1を意味する。

式



- 20 で表される基は、隣接するピペリジン環上の置換可能な任意の位置に置換することができるが、mが0の場合は、当該ピペリジン環の4位への置換が好適であり、mが1の場合は、当該ピペリジン環の3位への置換が好適である。

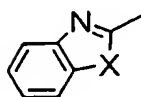
mとしては、0が好適である。

nは1ないし3の整数を意味するが、特に1が好適である。

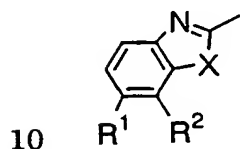
- 25 R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノ

- カルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル基又はアシルアミノ基を意味し、中でも水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルコシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル基、アシルアミノ基等が好適である。

$R^1$  及び  $R^2$  は、式



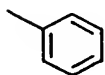
で表される基上の置換可能な任意の位置に置換することができるが、特に、式



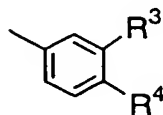
- で表される置換位置が好適である。また、このとき、 $R^1$  としては、例えば水素原子、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルコシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル基、アシルアミノ基等が好ましく、 $R^2$  としては、例えば水素原子、ハロゲン原子等が好ましい。

$R^3$  及び  $R^4$  は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基又はアミノ基を意味し、中でもハロゲン原子、ニトロ基等が好適である。

$R^3$  及び  $R^4$  は、式



- 20 で表される基上の置換可能な任意の位置に置換することができるが、特に、式

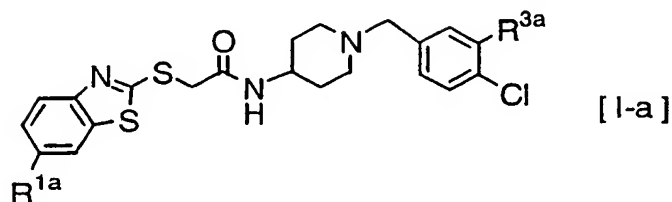


で表される置換位置が好適である。また、このとき、 $R^3$  としては、例えば塩素原子、ニトロ基等が好ましく、 $R^4$  としては、例えば塩素原子等が好ましい。

X 及び Y は同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を意味するが、ともに硫

黄原子が好適である。

したがって、一般式 [I] で表される化合物のうち、一般式 [I-a]



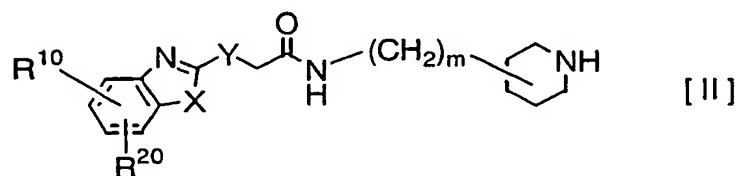
- 5 [式中、R<sup>1a</sup>は水素原子、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルコシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル基又はアシルアミノ基を；R<sup>3a</sup>は塩素原子又はニトロ基を意味する] で表される化合物等が好適であり、中でもR<sup>3a</sup>が塩素原子であって、かつ、R<sup>1a</sup>がアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、ヘテロ
- 10 アリールアルキルアミノカルボニル基又はアシルアミノ基、より好ましくはアミノ基の化合物等が好適である。

次に本発明化合物の製造法について説明する。

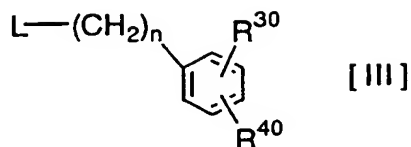
一般式 [I] で表される本発明化合物は、例えば下記の製造法 1、2 又は 3 に示す方法により製造することができる。

#### 15 製造法 1

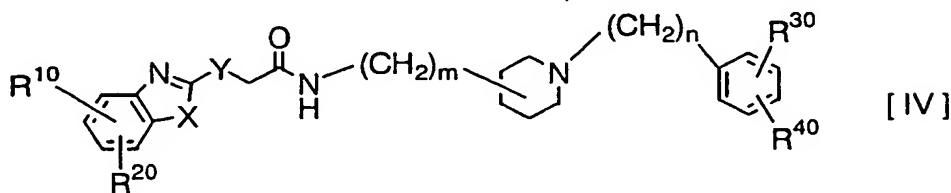
一般式 [II]



- 20 [式中、R<sup>10</sup>及びR<sup>20</sup>は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルコシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル基又はアシルアミノ基を意味し、m、X及びYは前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [III]



〔式中、Lは脱離基を；R<sup>30</sup>及びR<sup>40</sup>は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基又は保護されていてもよいアミノ基を意味し、nは前記の意味を有する〕で表される化合物とを反応させ、一般式〔IV〕



〔式中、m、n、R<sup>10</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>40</sup>、X及びYは前記の意味を有する〕で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式〔I〕で表される化合物を得ることができる。

Lで表される「脱離基」としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基又はp-トルエンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基等が挙げられる。

上記反応において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基が存在する場合、当該アミノ基は、適宜、アミノ基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等の低級アルカノイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば2-プロペニルオキシカルボニル基等のアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基等が挙げられ、

特に、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が好ましい。

一般式〔I I〕で表される化合物と一般式〔I I I〕で表される化合物との反応は、適当な溶媒中、通常、両者をほぼ等モル量又はどちらか一方を少過剰量（例えば、式〔I I〕の化合物1モルあたり式〔I I I〕の化合物1～1.3モルの割合で）使用して行われるが、必要に応じてどちらか一方を大過剰使用して行うこともできる。また必要に応じて適当な塩基や反応助剤を用いて行うこともできる。

溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。

また、用いる塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩；例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N，N-ジメチルアニリン、1，8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカ-7-エン（DBU）、1，5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナー5-エン（DBN）等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられ、特にN，N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンが好ましい。

当該塩基の使用量は、通常、式〔I I〕の化合物1モルに対して、1モル～過剰モル、好ましくは1～3モルとすることができる。

上記反応に使用しうる反応助剤としては、例えば、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ヨウ化物が挙げられ、特にヨウ化カリウムが好ましい。

当該反応助剤の使用量は、通常、式〔I I〕の化合物に対して、触媒量ないし過剰量、好ましくは触媒量ないし1当量とすることができる。

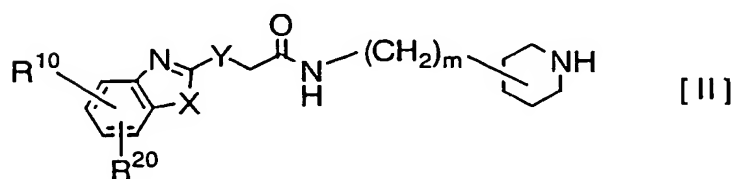
反応温度は、通常、約 0℃～反応に用いる溶媒の沸点までの温度が用いられ、また反応時間は 10 分間～48 時間とすることができるが、必要に応じてこれ以上又はこれ以下の条件を用いることもできる。

反応終了後、通常の処理を行い、一般式 [IV] で表される化合物の粗生成物  
5 を得ることができる。このようにして得られた一般式 [IV] で表される化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、アミノ基の保護基の除去反応を行うことにより、一般式 [I] の化合物を製造することができる。

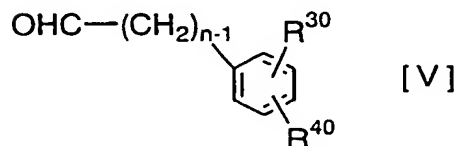
保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物 [I] の安定性等により  
10 異なるが、それ自体公知の方法、例えばプロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981 年) 等に記載の方法又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例え  
15 ば 0.01 モル～大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モル～大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を用いる方法;水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

## 製造法 2

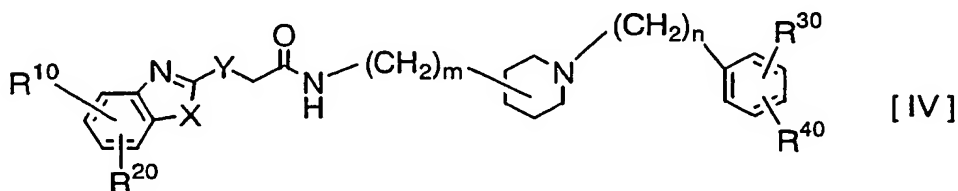
20 一般式 [II]



[式中、m、R<sup>10</sup>、R<sup>20</sup>、X 及び Y は前記の意味を有する] で表される化合物と、  
一般式 [V]



〔式中、 $n$ 、 $R^{30}$ 及び $R^{40}$ は前記の意味を有する〕で表される化合物とを、還元剤の存在下又は接触還元下に反応させ、一般式〔IV〕



〔式中、 $m$ 、 $n$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{40}$ 、 $X$ 及び $Y$ は前記の意味を有する〕

- 5   で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式〔I〕で表される化合物を得ることができる。

一般式〔I I〕で表される化合物と一般式〔V〕で表される化合物との還元的アルキル化反応は、通常、両者を等モル又はいずれか一方を少過剰モル用いて行われる。

- 10   反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類、又はそれらの混合溶媒等が挙げられ、特にメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、トルエン、  
15   塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等が好ましい。

- 本反応は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の水素化金属錯体等の存在下、又は例えばパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒  
20   等を用いた接触還元下に行うことができ、例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の水素化金属錯体を用いて行うことが好ましい。

- また、本反応は、いわゆるシッフ塩基が生成しやすい弱酸性下で行うことが好ましく、このような条件下で還元反応を行う場合、酸性下で比較的安定なシアノ  
25   水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等を用いることが好ましい。



還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、還元剤の使用量は、通常、式 [I] の化合物 1 モルに対して、1 モル～過剰モル、好ましくは 1～10 モルとすることができる。

また、シッフ塩基が生成しやすい弱酸性下とするための pH 調節に用いる酸としては、例えば p-トルエンスルホン酸、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

反応温度は、通常、約-30℃～約200℃、好ましくは約0℃～約100℃であり、また、反応時間は、通常、10分間～7日間、好ましくは10分間～24時間である。

10 接触還元反応における水素圧は、通常、常圧～5気圧が好ましく、また触媒の使用量は、原料の化合物 [I I] の重量 1 に対して、通常、1/100～1倍量、好ましくは 1/100～1/10 倍量である。

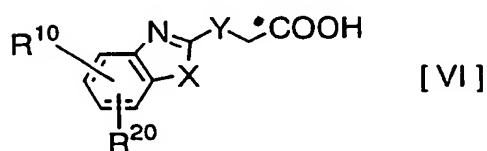
上記反応において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基が存在する場合、当該アミノ基は、適宜、アミノ基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

反応終了後、一般式 [I V] で表される化合物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式 [I] の化合物を製造することができる。

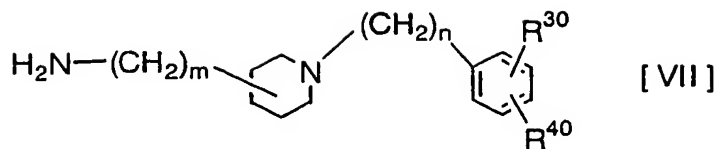
20 保護基の除去及び後処理等は、前記製造法 1 に記載した方法がそのまま適用できる。

### 製造法 3

一般式 [V I]



[式中、R<sup>10</sup>、R<sup>20</sup>、X及びYは前記の意味を有する] で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、一般式 [V I I]



〔式中、 $m$ 、 $n$ 、 $R^{30}$ 及び $R^{40}$ は前記の意味を有する〕で表される化合物とを反応させ、一般式〔I V〕



- 5 〔式中、 $m$ 、 $n$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{40}$ 、 $X$ 及び $Y$ は前記の意味を有する〕で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式〔I〕で表される化合物を得ることができる。

一般式〔V I〕で表されるカルボン酸と一般式〔V I I〕で表される化合物との反応は、通常、適当な溶媒中、縮合剤を用いて行うことができる。

- 10 この際使用できる縮合剤としては、例えば、 $N$ 、 $N'$ －ジシクロヘキシルカルボジイミド、1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジピリジルジスルフィドートリフェニルホスフィン等が挙げられ、特に1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドが好ましい。

- 15 これら縮合剤の使用量は厳密に制限されるものではないが、通常、化合物〔V I I〕1モルに対して1～5当量、特に1～2当量の範囲内とすることができる。

また、上記縮合反応は、必要に応じて、塩基の存在下で実施することができ、用いる塩基としては、例えば、ピリジン、4－ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられ、特に4－

20 ジメチルアミノピリジンが好ましい。

当該塩基の使用量は、化合物〔V I I〕1モルに対して1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モルである。

また溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、 $N$ 、 $N$ －ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、塩

化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン、又は上記溶媒の混合物が挙げられ、特にジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジオキサンが好ましい。

5 反応温度は、通常、-70℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは-20℃～100℃の範囲内とすることができ、かかる条件下に反応は、通常、5分間～7日間、好ましくは10分間～24時間で終了せしめることができる。

式 [V I] のカルボン酸に対する式 [V I I] の化合物の使用割合は、厳密に制限されるものではなく、これら化合物の種類や用いる反応条件等に応じて変えることができるが、通常、式 [V I] のカルボン酸1モルあたり式 [V I I] の化合物1～5モル、好ましくは1～2モルの範囲内で使用することができる。

また、一般式 [V I] のカルボン酸の反応性誘導体と式 [V I I] の化合物とを縮合させることによっても、一般式 [I V] で表される化合物を得ることができる。

式 [V I] のカルボン酸の反応性誘導体としては、例えばエステル化又はアミド化反応においてカルボキシル基の活性化のために有機合成化学の分野で通常使用される、例えば混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が挙げられる。

式 [V I] のカルボン酸の混合酸無水物は、式 [V I] のカルボン酸を常法に従って、例えばクロロ炭酸エチル等のクロロ炭酸アルキル；アセチルクロリド、ピバロイルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等と反応させることにより得ることができるが、活性エステルは、式 [V I] のカルボン酸を常法に従って、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジピリジルジスルフィド-トリフェニルホスフィン等の縮合剤の存在下、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリ  
20 アゾール等のN-ヒドロキシ化合物；4-ニトロフェノール、2, 4-ジニトロフェノール、2, 4, 5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール等のフェノール化合物等と反応させ得ることができ、活性アミドは、式 [V I] のカルボン酸を常法に従って、例えば1, 1'-カルボニルジイミダゾール、1, 1'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)等と反応させることにより得ること

ができる。

式 [V I] のカルボン酸の反応性誘導体と式 [V I I] の化合物との縮合反応は、不活性な溶媒中で行うことが好ましく、そのような不活性有機溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、

5 ジオキサン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン又は上記溶媒の混合物が挙げられ、特に塩化メチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン等が好ましい。

反応温度は、通常、 $-70^{\circ}\text{C}$  ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは  $-20^{\circ}\text{C}$  10  $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$  であり、反応時間は、通常、5 分間～7 日間、好ましくは 10 分間～24 時間である。

また、式 [V I] のカルボン酸の反応性誘導体に対する式 [V I I] の化合物の使用割合は厳密に制限されるものではなく、該反応性誘導体の種類等に応じて変えることができるが、通常、式 [V I] のカルボン酸の反応性誘導体 1 モルあたり式 [V I I] の化合物は 1～5 モル、好ましくは 1～2 モルの範囲内で用いることができる。

15

上記反応において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基が存在する場合、当該アミノ基は、適宜、アミノ基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

20 反応終了後、一般式 [I V] で表される化合物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式 [I] の化合物を製造することができる。

保護基の除去及び後処理等は、前記製造法 1 に記載した方法がそのまま適用できる。

25 上記の方法により得られた一般式 [I] の化合物の単離・精製は、例えばシリカゲル、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の常用の分離手段を単独又は適宜組み合わせて行うことにより達成される。

一般式 [I] の化合物は、常法により医薬として許容されうる塩とすることが

でき、また逆に塩から遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

上記製造法 1、2 又は 3 において、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$  又は  $R^{40}$  として定義される「保護されていてもよいアミノ基」に替えて、ニトロ基である化合物を反応に用いた後、適当な工程で当該ニトロ基を還元してアミノ基へと変換することにより、アミノ基を有する所望の化合物を得ることができる。

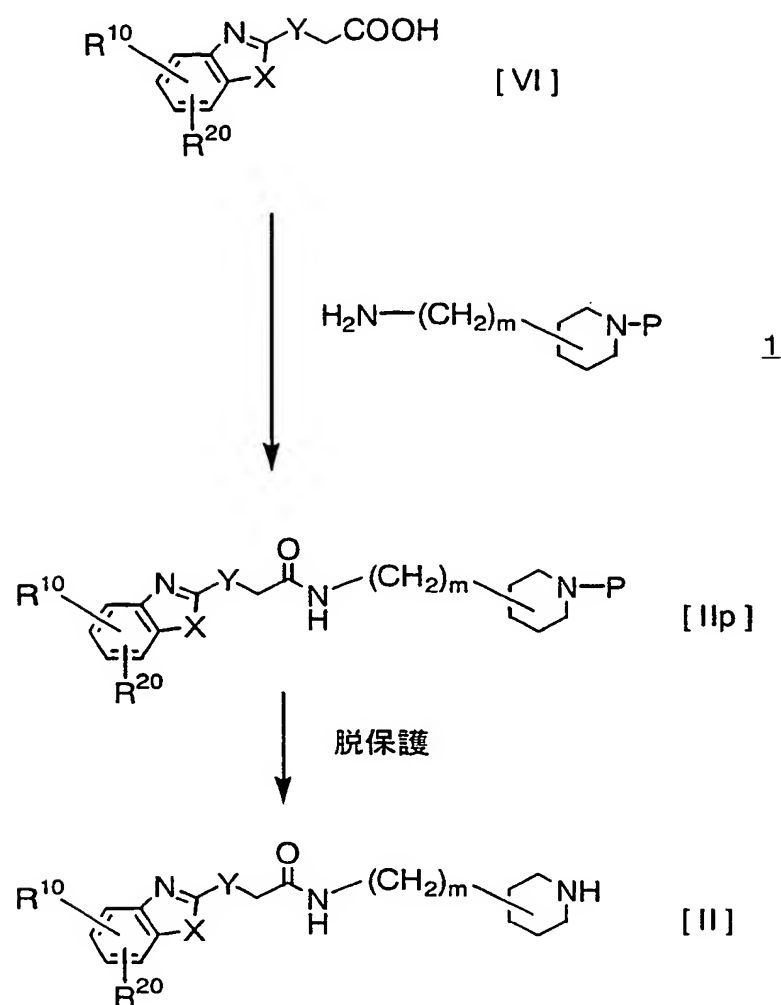
ニトロ基の還元反応は、それ自体有機化学の分野でよく知られた方法で行うことができ、当該還元方法としては、例えば還元剤として、鉄、若しくは塩化銅及び水素化ホウ素カリウムを用いる方法、又はラネーニッケル触媒等を用いる接触還元法が挙げられる。

- 10    また、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$  又は  $R^{40}$ （あるいは  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  又は  $R^4$ ）として定義される各種置換基は、適当な工程で、それ自体有機化学の分野でよく知られた方法にて他の所望の置換基へと変換することができる。

- 15    例えば  $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$  又は  $R^{40}$ （あるいは  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  又は  $R^4$ ）としてアミノ基が存在する場合、該アミノ基をアシルアミノ基に変換するか、低級アルコキシカルボニル基が存在する場合、それらをカルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基又はヘテロアリアルキルアミノカルボニル基に変換することもできる。

- 20    アミノ基のアシルアミノ基への変換は、常法に従って、相当するカルボン酸化合物と縮合させることにより行うことができ、低級アルコキシカルボニル基の上記のカルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基等への変換は、直接所望の化合物に対応するアミン化合物を反応させるか、一旦カルボキシル基に変換した後、常法に従って、所望の化合物に対応するアミン化合物と縮合させることにより行うことができる。

- 25    一般式 [I I]、[I I I]、[V]、[V I] 又は [V I I] で表される化合物は例えば市販品を用いるか、文献記載の方法又はこれらの方法に準ずる方法、あるいは以下の方法又は参考例に記載する方法等により製造することができる。

製造法A

[式中、Pはアミノ基の保護基を意味し、m、n、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{20}$ 、X及びYは前記の意味を有する]

- 5     本製造法は一般式 [ I I ] で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式 [ V I ] で表される化合物に一般式 1 で表される化合物を作用させ一般式 [ I I p ] で表される化合物とし、次いで該化合物のアミノ基の保護基Pを除去することにより一般式 [ I I ] で表される化合物を製造することができる。

- 10    アミノ基の保護基Pとしては前記製造法1に記載したアミノ基の保護基が挙げられる。

化合物 [ V I ] から化合物 [ I I p ] を製造する工程は、前記製造法3で一般式 [ V I ] で表される化合物と一般式 [ V I I ] で表される化合物とを反応させ

る工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

化合物 [I I p] のアミノ基の保護基 P を除去する工程は、前記製造法 1 に記載した方法がそのまま適用できる。

- 5      なお、一般式 1 で表される化合物は市販品を用いるか、公知の方法若しくは参考例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

- 10      本発明化合物の医薬としての有用性は、以下に示す CCR 3 受容体結合阻害試験及びヒト好酸球を用いた細胞内カルシウムイオン濃度上昇に対する抑制作用によって実証される。

(1) ケモカイン受容体結合阻害試験

- 15      ケモカイン受容体 CCR 3 は HEL 細胞 (American Type Culture Collection) の mRNA よりクローニングし、発現ベクター p cDNA 3 (Invitrogen) に挿入した。これを CHO 細胞へ導入し、1 mg/ml の G 4 1 8 に耐性の安定細胞株を得た。

- 20      この安定細胞株、25 pM [ $^{125}$ I] Eotaxin (2000 Ci/mmol, Amersham 製) 及び被験化合物を 0.4 ml の Krebs-Ringer / 0.1% ウシ血清アルブミン / 0.1% グルコース (pH 7.4) に懸濁し、37℃、1 時間インキュベートした後、予め 1% ポリエチレンジミンに浸しておいたガラスフィルター GF/C にて濾過を行い、1 ml の Krebs-Ringer / 0.1% ウシ血清アルブミン / 0.1% グルコース (pH 7.4) にて洗浄後、ガラスフィルター上の放射活性を測定した。ケモカイン受容体 CCR 3 に対する結合親和性は、さまざまな濃度の本発明化合物による [ $^{125}$ I] Eotaxin 結合の 50% 結合阻害濃度 (IC<sub>50</sub> 値) で示した。その結果、実施例 25      14 の化合物の IC<sub>50</sub> は 2.3 nM であった。

(2) CCR 3 アンタゴニスト活性

CCR 3 を安定的に発現する健常人ヒト末梢血好酸球を用い、細胞内カルシウム濃度に及ぼす本発明化合物の作用を次の方法で測定した。好酸球に 4  $\mu$ M Fura 2 アセトキシメチルエステル (同仁化学研究所製) を加え、37℃にて 3

0分間インキュベートした。これを340nmと380nmで励起し、500nmの蛍光を測定し、340/380比をモニターして、これより細胞内カルシウム濃度を算出した。アゴニストはCCR3特異的ケモカインEotaxin(10nM)を用い、アンタゴニスト活性はアゴニスト刺激5分前に好酸球をさまざまな濃度の本発明化合物で処理したときの細胞内カルシウム濃度上昇の50%抑制率(IC<sub>50</sub>値)として求めた。その結果、実施例14の化合物のIC<sub>50</sub>は68nMであった。

以上の結果より、本発明の化合物は例えばCCR3等のケモカイン受容体へのケモカインの結合を特異的に阻害して、白血球の選択的な遊走及び活性化を抑制することにより、例えば敗血症、肺炎、関節炎、アレルギー性疾患等の急性及び慢性炎症性疾患、癌、虚血再灌流障害、動脈硬化症、臓器移植手術時の拒絶反応又はヒト免疫不全症候群等、中でも急性及び慢性炎症性疾患又はヒト免疫不全症候群等の処置剤として有用である。

一般式[I]で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、例えば敗血症、肺炎、関節炎、アレルギー性疾患等の急性及び慢性炎症性疾患、癌、虚血再灌流障害、動脈硬化症、臓器移植手術時の拒絶反応又はヒト免疫不全症候群等の処置剤として供することができる。本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキ



シプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤の 1.0～100 重量%、好ましくは 1.0～60 重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

本発明の化合物を敗血症、肺炎、関節炎、アレルギー性疾患等の急性及び慢性炎症性疾患、癌、虚血再灌流障害、動脈硬化症、臓器移植手術時の拒絶反応又はヒト免疫不全症候群等の治療薬として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人 1 日あたり、0.01～20 mg/kg を 1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.002～10 mg/kg を 1～数回に分けて投与するのが好ましい。また、症状によっては予防的に投与することも可能である。

20

## 発明を実施するための最良の形態

実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

### 実施例 1

25 N-[(1-ベンジル-3-ピペリジル)メチル]-(2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミドの合成

3-アミノメチル-1-ベンジルピペリジン 12 mg、(2-ベンゾチアゾリルチオ)酢酸 20 mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩（以下、EDCI・HCl という）25 mg 及び 1-ヒドロ

キシベンズトリアゾール 27 mg をクロロホルムに溶解し室温で 12 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて酢酸エチル抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel<sup>TM</sup> 60 F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、表題化合物 21 mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.82-1.00 (1H, m), 1.32-1.90 (6H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 3.09-3.22 (2H, m), 3.25 (1H, d, J=13.3 Hz), 3.34 (1H, d, J=13.3 Hz), 3.94 (2H, s), 7.12-7.37 (6H, m), 7.44 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.41-7.55 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.84 (1H, d, J=7.9 Hz)  
FAB-MS (m/e, (C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ON<sub>3</sub>S<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup>として) : 412

## 15 実施例 2

N-[(3R)-1-ベンジル-3-ピペリジル]メチル-(2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミドの合成

(3R)-3-アミノメチル-1-ベンジルピペリジンを用いて実施例 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.82-1.02 (1H, m), 1.20-2.05 (6H, m), 2.55-2.75 (2H, m), 3.19 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.26 (1H, d, J=13.2 Hz), 3.34 (1H, d, J=13.2 Hz), 3.94 (2H, s), 7.10-7.60 (8H, m), 7.77 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.85 (1H, d, J=7.9 Hz)

FAB-MS (m/e, (C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ON<sub>3</sub>S<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup>として) : 412

## 実施例 3

N-[(1-ベンジル-3-ピペリジル)メチル]-(2-ベンゾオキサゾリル

チオ) アセトアミドの合成

(2-ベンゾオキサゾリルチオ) 酢酸を用いて実施例1と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.80-1.08 (1H, m), 1.20-2.05 (6H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.31 (1H, d,  $J=13.2\text{ Hz}$ ), 3.39 (1H, d,  $J=13.2\text{ Hz}$ ), 3.86 (2H, s), 7.10-7.64 (10H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}+\text{H})^+$ として) : 396

10

## 実施例4

N-[(1-ベンジル-3-ピペリジル) メチル] - (6-エトキシ-2-ベンゾチアゾリルチオ) アセトアミドの合成

(6-エトキシ-2-ベンゾチアゾリルチオ) 酢酸を用いて実施例1と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.81-1.01 (1H, m), 1.20-2.00 (6H, m), 1.43 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.54-2.72 (2H, m), 3.18 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.26 (1H, d,  $J=13.2\text{ Hz}$ ), 3.34 (1H, d,  $J=13.2\text{ Hz}$ ), 3.90 (2H, s), 4.03 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 6.97-7.06 (1H, m), 7.15-7.34 (6H, m), 7.42-7.60 (1H, m), 7.71 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}_2+\text{H})^+$ として) : 456

## 25 実施例5

N-(1-ベンジル-4-ピペリジル) - (2-ベンゾチアゾリルチオ) アセトアミドの合成

4-アミノ-1-ベンジルピペリジンを用いて実施例1と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1. 37–1. 54 (2H, m), 1. 70–2. 25 (4H, m), 2. 45–2. 74 (2H, m), 3. 36 (2H, s), 3. 69–3. 89 (1H, m), 3. 92 (2H, s), 7. 11–7. 32 (5H, m), 7. 35 (1H, t,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7. 47 (1H, t,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7. 40–7. 60 (1H, m), 7. 78 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7. 84 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ON}_3\text{S}_2+\text{H})^+$ として) : 398

#### 実施例6

#### 10 N-[1-(4-シアノベンジル)-4-ピペリジル]-(2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミドの合成

4-アミノ-1-(4-シアノベンジル)ピペリジンを用いて実施例1と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1. 37–1. 53 (2H, m), 1. 79–1. 95 (2H, m), 2. 08–2. 23 (2H, m), 2. 45–2. 65 (2H, m), 3. 39 (2H, s), 3. 70–3. 90 (1H, m), 3. 93 (2H, s), 7. 30–7. 65 (3H, m), 7. 35 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7. 56 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7. 80 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7. 86 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )

20 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ON}_4\text{S}_2+\text{H})^+$ として) : 423

#### 実施例7

#### N-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-ピペリジル]-(2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミドの合成

25 4-アミノ-1-(3,4-ジクロロベンジル)ピペリジンを用いて実施例1と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1. 33–1. 55 (2H, m), 1. 80–1. 93 (2H, m), 2. 05–2. 20 (2H, m), 2. 42–2. 65 (2H, m), 3. 27 (2H, s), 3. 70–3. 88 (1H, m),

3. 93 (2H, s), 7. 07 (1H, dd,  $J=1. 9, 8. 2 \text{ Hz}$ ), 7. 29-7. 42 (3H, m), 7. 48 (1H, t,  $J=7. 8 \text{ Hz}$ ), 7. 52 (1H, d,  $J=7. 5 \text{ Hz}$ ), 7. 79 (1H, d,  $J=7. 8 \text{ Hz}$ ), 7. 85 (1H, d,  $J=7. 8 \text{ Hz}$ )

5 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(C_{21}H_{21}ON_3S_2Cl_2+H)^+$ として) : 466

#### 実施例 8

N-[1-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-ピペリジル]-(6-エトキシ-2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミドの合成

10 (6-エトキシ-2-ベンゾチアゾリルチオ)酢酸を用いて実施例 7 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1. 35-1. 55 (2H, m), 1. 46 (3H, t,  $J=7. 0 \text{ Hz}$ ), 1. 80-1. 95 (2H, m), 2. 05-2. 25 (2H, m), 2. 40-2. 70 (2H, m), 3. 28 (2H, s), 3. 72-3. 95 (1H, m), 3. 89 (2H, s), 4. 09 (2H, q,  $J=7. 0 \text{ Hz}$ ), 6. 96-7. 12 (2H, m), 7. 20-7. 45 (3H, m), 7. 55 (1H, d,  $J=8. 0 \text{ Hz}$ ), 7. 73 (1H, d,  $J=8. 9 \text{ Hz}$ )

15 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(C_{23}H_{25}O_2N_3S_2Cl_2+H)^+$ として) : 510

20

#### 実施例 9

N-[1-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-ピペリジル]-(2-ベンゾチアゾリルオキシ)アセトアミドの合成

25 (2-ベンゾチアゾリルオキシ)酢酸を用いて実施例 7 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1. 40-1. 64 (2H, m), 1. 86-2. 05 (2H, m), 2. 05-2. 22 (2H, m), 2. 62-2. 85 (2H, m), 3. 41 (2H, s), 3. 82-4. 00 (1H, m), 5. 02 (2H, s), 6. 25 (1H, d,  $J=8. 2 \text{ Hz}$ ), 7. 12 (1

H, dd,  $J=2.0, 8.2\text{ Hz}$ ), 7.22–7.50 (4H, m), 7.64–7.80 (2H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ,  $(C_{21}H_{21}O_2N_3SCl_2+H)^+$ として) : 450

## 5 実施例 10

N-[(1-ベンジル-3-ピペリジル)メチル]-(6-アミノ-2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミド及びN-[(1-ベンジル-3-ピペリジル)メチル]-(6-アミノ-7-クロロ-2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミドの合成

- 10 参考例 1 で合成した化合物 8 mg、鉄 15 mg、1 規定塩酸 0.3 ml、水 1.0 ml、メタノール 1.0 ml を混合し、2 時間加熱還流した。反応液に飽和重曹水を加えて酢酸エチル抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel<sup>TM</sup> 60 F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、表題化合物の 6-アミノ体 2.1 mg を無色固体として、また、表題化合物の 6-アミノ-7-クロロ体 4.0 mg を無色固体として得た。

N-[(1-ベンジル-3-ピペリジル)メチル]-(6-アミノ-2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミド

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.80–1.00 (1H, m), 1.20–1.90 (6H, m), 2.56–2.75 (2H, m), 3.17 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 3.28 (1H, d,  $J=13.2\text{ Hz}$ ), 3.37 (1H, d,  $J=13.2\text{ Hz}$ ), 3.79 (2H, br. s), 3.88 (2H, s), 6.76 (1H, dd,  $J=2.3, 8.7\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.16–7.34 (5H, m), 7.49–7.65 (1H, m), 7.62 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ,  $(C_{22}H_{26}ON_4S_2+H)^+$ として) : 427

N-[(1-ベンジル-3-ピペリジル)メチル]-(6-アミノ-7-クロロ-

## 2-ベンゾチアゾリルチオ) アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.75-1.01 (1H, m), 1.15-2.12 (6H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.18 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.31 (1H, d,  $J=13.2\text{ Hz}$ ), 3.40 (1H, d,  $J=13.2\text{ Hz}$ ), 3.88 (2H, s), 4.13 (2H, br. s), 6.85 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.10-7.48 (6H, m), 7.54 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ON}_4\text{S}_2\text{Cl}+\text{H})^+$ として) : 461

## 10 実施例 11

N-[(1-(3,4-ジクロロベンジル)-3-ピペリジル)メチル]-2-ベンゾチアゾリルチオ) アセトアミドの合成

参考例 2 で合成した化合物 10 mg 及び 3,4-ジクロロベンズアルデヒド 20.9 mg をジクロロメタン 1 ml に懸濁し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 10 mg 及び酢酸 20  $\mu\text{l}$  を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel<sup>TM</sup> 60 F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、表題化合物 15.0 mg を茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.78-1.09 (1H, m), 1.18-2.48 (6H, m), 2.49-2.78 (2H, m), 3.06-3.30 (4H, m), 3.94 (2H, s), 7.04 (1H, dd,  $J=2.0, 8.2\text{ Hz}$ ), 7.24-7.40 (3H, m), 7.44 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.45-7.60 (1H, m), 7.77 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ON}_3\text{S}_2\text{Cl}_2+\text{H})^+$ として) : 480

## 実施例 12

N-[1-(4-クロロ-3-ニトロベンジル)-4-ピペリジル]-(2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミドの合成

参考例2で合成した化合物の代わりに参考例3で合成した化合物を、3, 4-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに4-クロロ-3-ニトロベンズアルデヒドを用いて実施例11と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.34-1.58 (2H, m), 1.58-2.00 (2H, m), 2.06-2.30 (2H, m), 2.36-2.71 (2H, m), 3.34 (2H, s), 3.69-3.90 (1H, m), 3.93 (2H, s), 7.32-7.54 (4H, m), 7.55 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 7.79 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_4\text{S}_2\text{Cl}+\text{H})^+$ として) : 477

実施例13

N-[1-(3-アミノ-4-クロロベンジル)-4-ピペリジル]-(2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミドの合成

実施例12で合成した化合物28mgのメタノール4ml溶液に塩化銅(I) 107mg及び水素化ホウ素カリウム59mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel<sup>TM</sup> 60 F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、表題化合物5.0mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.34-1.54 (2H, m), 1.70-1.98 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.42-2.75 (2H, m), 3.25 (2H, s), 3.71-3.88 (1H, m), 3.92 (2H, s), 3.93-4.12 (2H, m), 6.55 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 6.68 (1H, s), 7.11 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ).



0 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.0 Hz)

FAB-MS (m/e, (C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ON<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Cl+H)<sup>+</sup>として): 447

#### 5 実施例 14

##### N-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-ピペリジル]-(6-アミノ-2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミドの合成

参考例 4 で合成した化合物 107 mg、鉄 35 mg、塩化アンモニウム 56 mg、水 2.0 ml、メタノール 2.0 ml 及び THF 2.0 ml を混合し、3 時間加熱還流した。反応液に 3 規定水酸化ナトリウムを加えてクロロホルム抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel<sup>TM</sup> 60 F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=30/1)にて精製し、表題化合物 78 mg を黄色固体として得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.35-1.55 (2H, m), 1.74-1.92 (2H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.36-2.65 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.65-3.90 (1H, m), 3.85 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J=2.3, 8.7 Hz), 7.02 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.00-7.12 (1H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.50-7.70 (2H, m)

20 FAB-MS (m/e, (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ON<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup>として): 481

#### 実施例 15

##### N-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-ピペリジル]-(6-アセトアミド-2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミドの合成

25 実施例 14 で合成した化合物 9.6 mg のクロロホルム 1 ml 溶液にトリエチルアミン 10 μl 及び無水酢酸 4 μl を加え室温で 12 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて酢酸エチル抽出し、蒸留水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー

(Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム／メタノール＝19／1) にて精製し、表題化合物 7.0 mg を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.32-1.50 (2H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 2.01-2.18 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.42-2.65 (2H, m), 3.28 (2H, s), 3.68-3.88 (1H, m), 3.90 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.19-7.50 (5H, m), 7.75 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.36 (1H, s)

FAB-MS (m/e, (C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup>として) : 523

#### 実施例 16

N-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-ピペリジル]-(6-ベンズアミド-2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミドの合成

実施例 14 で合成した化合物 9.6 mg のクロロホルム 1 ml 溶液にトリエチルアミン 10 μl 及び塩化ベンゾイル 5 μl を加え室温で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム／メタノール＝19／1) にて精製し、表題化合物 7.2 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.33-1.51 (2H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 2.03-2.20 (2H, m), 2.41-2.65 (2H, m), 3.29 (2H, s), 3.70-3.88 (1H, m), 3.91 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.28-7.36 (2H, m), 7.38-7.62 (5H, m), 7.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.85-7.95 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=2.0 Hz)

FAB-MS (m/e, (C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup>として) : 585

#### 実施例 17

N- [1- (3, 4-ジクロロベンジル) -4-ピペリジル] - (6-エトキシカルボニル-2-ベンゾチアゾリルチオ) アセトアミドの合成

工程1. (6-エトキシカルボニル-2-ベンゾチアゾリルチオ) 酢酸の合成

参考例5で合成した化合物150mgのクロロホルム2ml溶液にトリフルオロ酢酸1mlを加え室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧留去し表題化合物123mgを得た。

工程2. N- [1- (3, 4-ジクロロベンジル) -4-ピペリジル] - (6-エトキシカルボニル-2-ベンゾチアゾリルチオ) アセトアミドの合成

工程1の化合物を用いて実施例7と同様の方法で表題化合物を合成した。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.32-1.52 (2H, m), 1.43 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.80-1.92 (2H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.45-2.68 (2H, m), 3.29 (2H, s), 3.70-3.90 (1H, m), 3.96 (2H, s), 4.43 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.00-7.10 (1H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.87 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=1.6, 8.6\text{ Hz}$ ), 8.52 (1H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ )

15 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}_2\text{Cl}_2+\text{H})^+$ として) : 538

実施例18

20 N- [1- (3, 4-ジクロロベンジル) -4-ピペリジル] - (6-ジメチルカルバモイル-2-ベンゾチアゾリルチオ) アセトアミドの合成

工程1. N- [1- (3, 4-ジクロロベンジル) -4-ピペリジル] - (6-カルボキシー-2-ベンゾチアゾリルチオ) アセトアミドの合成

25 実施例17で合成した化合物200mgのメタノール2ml-THF2ml溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを加え室温で3時間攪拌した。1規定塩酸でpHを5-6に調整した後、酢酸エチル抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し表題化合物140mgを淡黄色固体として得た。

工程2. N- [1- (3, 4-ジクロロベンジル) -4-ピペリジル] - (6-

ジメチルカルバモイル-2-ベンゾチアゾリルチオ) アセトアミドの合成

3-アミノメチル-1-ベンジルピペリジンの代わりにジメチルアミン塩酸塩を、(2-ベンゾチアゾリルチオ) 酢酸の代わりに工程1で合成した化合物を用いて実施例1と同様の方法で表題化合物を合成した。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1. 31-1. 50 (2H, m), 1. 80-1. 92 (2H, m), 2. 03-2. 19 (2H, m), 2. 50-2. 69 (2H, m), 2. 95-3. 20 (6H, m), 3. 33 (2H, s), 3. 71-3. 85 (1H, m), 3. 94 (2H, s), 7. 03-7. 12 (1H, m), 7. 29-7. 40 (3H, m), 7. 49-7. 54 (1H, m), 7. 80-7. 90 (2H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}_2\text{Cl}_2 + \text{H})^+$ として) : 537

#### 実施例19

N-[1-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-ピペリジル]-6-ベンジルカルバモイル-2-ベンゾチアゾリルチオ) アセトアミドの合成

#### 15

ベンジルアミンを用いて実施例18の工程2と同様の方法で表題化合物を合成した。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1. 31-1. 49 (2H, m), 1. 78-1. 91 (2H, m), 2. 02-2. 18 (2H, m), 2. 48-2. 65 (2H, m), 3. 30 (2H, s), 3. 69-3. 86 (1H, m), 3. 94 (2H, s), 4. 68 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6. 48 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7. 06 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7. 20-7. 42 (8H, m), 7. 78-7. 88 (2H, m), 8. 31 (1H, s)

FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}_2\text{Cl}_2 + \text{H})^+$ として) : 599

25

#### 実施例20

N-[1-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-ピペリジル]-[6-(2-ピリジルメチル)カルバモイル-2-ベンゾチアゾリルチオ] アセトアミドの合成

2-アミノメチルピリジンをを用いて実施例18の工程2と同様の方法で表題化

化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.34–1.50 (2H, m), 1.75–1.91 (2H, m), 2.02–2.19 (2H, m), 2.45–2.68 (2H, m), 3.29 (2H, s), 3.68–3.87 (1H, m),  
5 3.95 (2H, s), 4.79 (2H, d,  $J=4.3\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.19–7.38 (5H, m), 7.65–7.80 (2H, m), 7.85–8.00 (2H, m), 8.38 (1H, s), 8.58 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_5\text{S}_2\text{Cl}_2+\text{H})^+$ として) : 600

10

#### 実施例 21

N-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-ピペリジル]-[6-メチルカルバモイル-2-ベンゾチアゾリルチオ]アセトアミドの合成

メチルアミン塩酸塩を用いて実施例18の工程2と同様の方法で表題化合物を  
15 合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.32–1.56 (2H, m), 1.79–1.92 (2H, m), 2.03–2.20 (2H, m), 2.50–2.68 (2H, m), 3.06 (3H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 3.31 (2H, s), 3.70–3.88 (1H, m), 3.95 (2H, s), 6.10–6.25 (1H, m), 7.07 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.19–7.39 (3H, m), 7.79 (1H, dd,  $J=1.7, 8.5\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}_2\text{Cl}_2+\text{H})^+$ として) : 523

#### 25 実施例 22

N-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-ピペリジル]-[6-(3-ピリジルメチル)カルバモイル-2-ベンゾチアゾリルチオ]アセトアミドの合成

3-アミノメチルピリジンを用いて実施例18の工程2と同様の方法で表題化合物を合成した。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.32–1.50 (2H, m), 1.79–1.91 (2H, m), 2.03–2.20 (2H, m), 2.51–2.67 (2H, m), 3.31 (2H, s), 3.70–3.90 (1H, m), 3.95 (2H, s), 4.71 (2H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 6.56 (1H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=1.9, 8.2\text{ Hz}$ ), 7.20–7.41 (4H, m), 7.74 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=1.6, 8.5\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 8.57 (1H, dd,  $J=1.4, 4.7\text{ Hz}$ ), 8.64 (1H, s)
- 10 FAB-MS ( $m/e$ , ( $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_5\text{S}_2\text{Cl}_2+\text{H}$ ) $^+$ として) : 600

### 実施例 23

#### N-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-ピペリジル]-(6-カルバモイル-2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミドの合成

- 15 塩化アンモニウムを用いて実施例 18 の工程 2 と同様の方法で表題化合物を合成した。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.32–1.50 (2H, m), 1.79–1.91 (2H, m), 2.02–2.18 (2H, m), 2.48–2.67 (2H, m), 3.30 (2H, s), 3.70–3.88 (1H, m), 3.94 (2H, s), 5.50–6.34 (2H, m), 7.06 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.19–7.38 (3H, m), 7.81–7.90 (2H, m), 8.33 (1H, s)
- 20

FAB-MS ( $m/e$ , ( $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}_2\text{Cl}_2+\text{H}$ ) $^+$ として) : 509

- 25 上記実施例と同様にして以下の化合物を得た。

N-[1-(3-フェニルプロピル)-3-ピペリジル]メチル]-(2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミド、

N-[1-(4-クロロベンジル)-3-ピペリジル]メチル]-(2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミド、

N-[(1-(3-クロロベンジル)-3-ピペリジル)メチル]-(2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミド、

N-[(1-(4-シアノベンジル)-3-ピペリジル)メチル]-(2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミド、

5 N-[(1-(4-クロロ-3-ニトロベンジル)-3-ピペリジル)メチル]-(2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミド、

N-[(1-(3-シアノベンジル)-3-ピペリジル)メチル]-(2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミド、

10 N-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジル]-(2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミド、

N-[1-(3-クロロベンジル)-4-ピペリジル]-(2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミド

#### 参考例 1

15 N-[(1-ベンジル-3-ピペリジル)メチル]-(6-ニトロ-2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミドの合成

(6-ニトロ-2-ベンゾチアゾリルチオ)酢酸を用いて実施例 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.82-1.10 (1H, m), 1.20-2.15 (6H, m), 2.56-2.80 (2H, m), 3.10-3.50 (4H, m), 4.01 (2H, s), 7.00-7.38 (6H, m), 7.89 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.31 (1H, dd, J=2.3, 9.0 Hz), 8.69 (1H, d, J=2.3 Hz)

FAB-MS (m/e, (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup>として) : 457

25

#### 参考例 2

N-[(3-ピペリジル)メチル]-(2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミドの合成

工程 1. N-[(1-t-ブトキシカルボニル-3-ピペリジル)メチル]-(2-

## ベンゾチアゾリルチオ) アセトアミドの合成

1-tert-ブトキシカルボニル-3-アミノメチルピペリジンを用いて実施例1と同様の方法で表題化合物を合成した。

工程2. N-[(3-ピペリジル)メチル]-(2-ベンゾチアゾリルチオ)ア

## 5 セトアミドの合成

工程1で合成した化合物740mgに10%塩酸-メタノール溶液20mlを加え10時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、1規定塩酸を加えエーテル抽出した。水層を4規定水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後クロロホルム抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し表題化合物403mgを黄色

10 固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.94-1.10 (1H, m), 1.20-1.40 (1H, m), 1.42-1.75 (4H, m), 2.18-2.30 (1H, m), 2.32-2.45 (1H, m), 2.82-3.00 (2H, m), 3.15 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.95 (2H, s), 7.34 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.45-7.62 (1H, m), 7.78 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ )

## 参考例3

20 N-(4-ピペリジル)-(2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミドの合成

1-tert-ブトキシカルボニル-4-アミノピペリジンを用いて参考例2と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.18-1.37 (2H, m), 1.78-1.94 (2H, m), 2.55-2.75 (2H, m), 2.96-3.05 (2H, m), 3.75-3.91 (1H, m), 3.92 (2H, s), 7.35 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.45-7.68 (1H, m), 7.78 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ )



## 参考例 4

N-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-ピペリジル]-(6-ニトロ-2-ベンゾチアゾリルチオ)アセトアミドの合成

(6-ニトロ-2-ベンゾチアゾリルチオ)酢酸を用いて実施例 7 と同様の方

5 法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.31-1.50 (2H, m), 1.80-1.97 (2H, m), 2.02-2.20 (2H, m), 2.55-2.75 (2H, m), 3.35 (2H, s), 3.71-3.88 (1H, m), 3.99 (2H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.07 (1  
10 H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.28-7.45 (2H, m), 7.91 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.71 (1H, s)

## 参考例 5

15 t-ブチル (6-エトキシカルボニル-2-ベンゾチアゾリルチオ)アセテートの合成

2-ブロモ-6-エトキシカルボニルベンゾチアゾール 286 mg、t-ブチル 2-メルカプトアセテート 155 mg 及び水素化ナトリウム 50 mg のメタノール懸濁液を 2 時間加熱還流した。反応液を水に注いだ後、酢酸エチル抽出し、  
20 飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=7/1) にて精製し、表題化合物 150 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.41 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.48 (9H, s), 4.10 (2H, s), 4.40 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.48 (1H, s)  
25

## 産業上の利用可能性

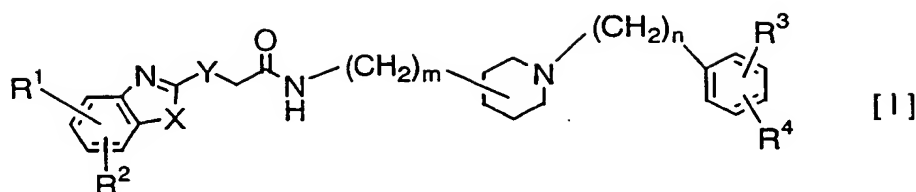
本発明の化合物は、例えば CCR 3 等のケモカイン受容体へのケモカインの結

合を特異的に阻害して、白血球の選択的な遊走及び活性化を抑制することにより、例えば敗血症、肺炎、関節炎、アレルギー性疾患等の急性及び慢性炎症性疾患、癌、虚血再灌流障害、動脈硬化症、臓器移植手術時の拒絶反応又はヒト免疫不全症候群等、中でも急性及び慢性炎症性疾患又はヒト免疫不全症候群等の処置剤と

5    して有用である。

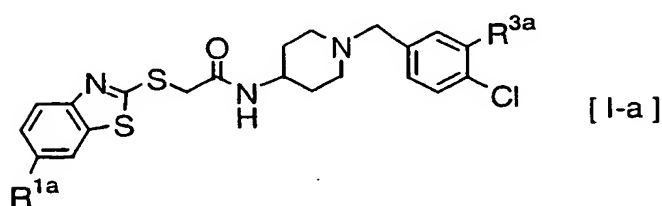
# 請求の範囲

## (1) 一般式 [I]



- 5 [式中、mは0又は1を；nは1ないし3の整数を；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルコシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル基又はアシルアミノ基を；R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって、
- 10 水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基又はアミノ基を；X及びYは同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を意味する]で表される化合物又はその塩。

## (2) 一般式 [I-a]

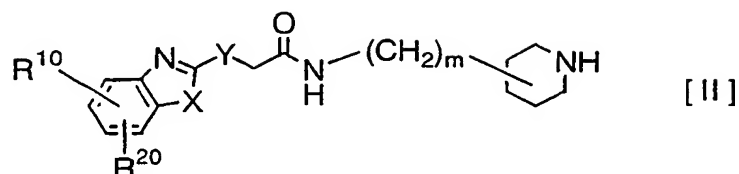


- 15 [式中、R<sup>1a</sup>は水素原子、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルコシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル基又はアシルアミノ基を；R<sup>3a</sup>は塩素原子又はニトロ基を意味する]で表される化合物である請求項1記載の化合物。

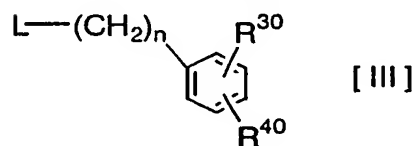
- 20 (3) R<sup>1a</sup>がアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル基又はアシルアミノ基であり、かつ、R<sup>3a</sup>が塩素原子である請求項2記載の化合物。

- (4) R<sup>1a</sup>がアミノ基である請求項3記載の化合物。

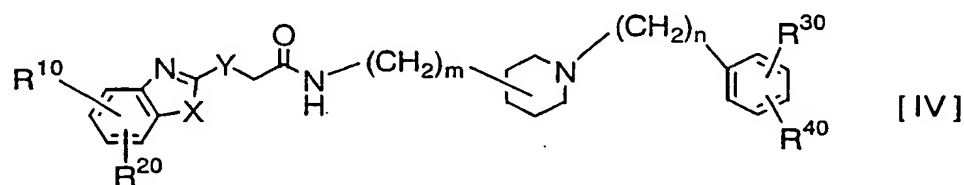
## (5) 一般式 [ I I ]



[式中、mは0又は1を；R<sup>10</sup>及びR<sup>20</sup>は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル基又はアシルアミノ基を；X及びYは同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を意味する] で表される化合物と、一般式 [ I I I ]

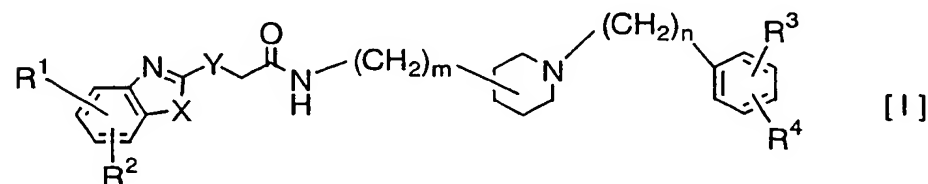


- 10 [式中、Lは脱離基を；nは1ないし3の整数を；R<sup>30</sup>及びR<sup>40</sup>は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基又は保護されていてもよいアミノ基を意味する] で表される化合物とを反応させ、一般式 [ I V ]



[式中、m、n、R<sup>10</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>40</sup>、X及びYは前記の意味を有する]

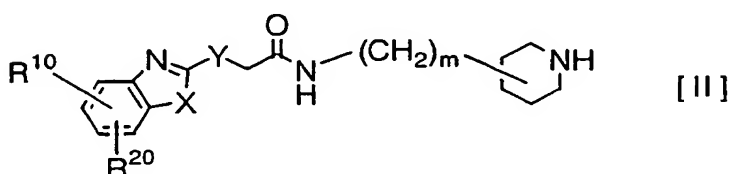
- 15 で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することを特徴とする、一般式 [ I ]



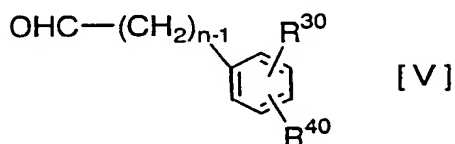
[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコ

キシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル基又はアシルアミノ基を； $R^3$ 及び $R^4$ は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基又はアミノ基を意味し、 $m$ 、 $n$ 、 $X$ 及び $Y$ は前記の意味を有する]で表される化合物の製造法。

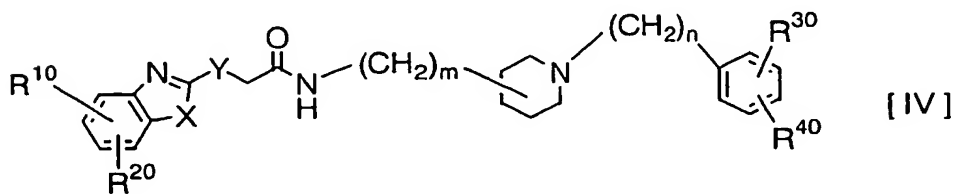
(6) 一般式 [I I]



10 [式中、 $m$ は0又は1を； $R^{10}$ 及び $R^{20}$ は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル基又はアシルアミノ基を； $X$ 及び $Y$ は同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を意味する]で表される化合物と、一般式 [V]



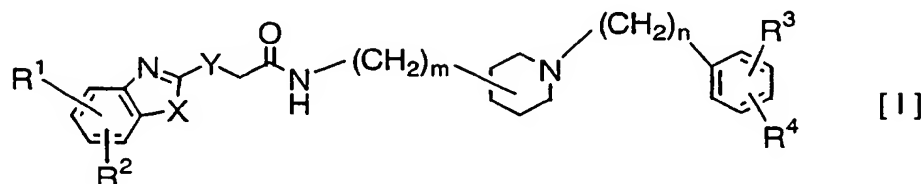
15 [式中、 $n$ は1ないし3の整数を； $R^{30}$ 及び $R^{40}$ は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基又は保護されていてもよいアミノ基を意味する]で表される化合物とを、還元剤の存在下又は接触還元下に反応させ、一般式 [I V]



20 [式中、 $m$ 、 $n$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{40}$ 、 $X$ 及び $Y$ は前記の意味を有する]

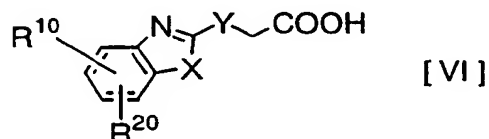


で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することを特徴とする、一般式  
[ I ]

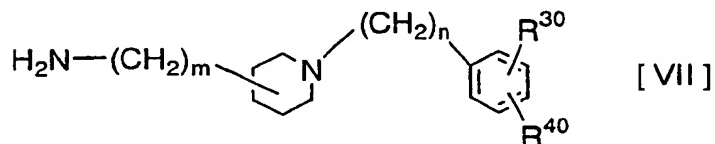


[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル基又はアシルアミノ基を；R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基又はアミノ基を意味し、m、n、X及びYは前記の意味を有する] で表される化合物の製造法。

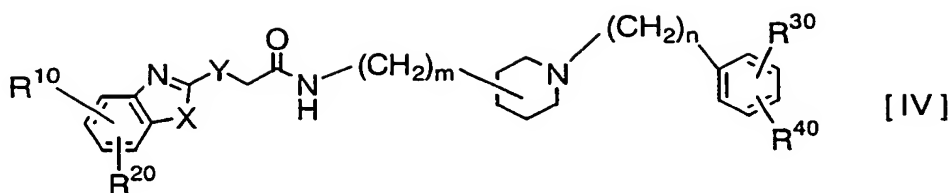
(7) 一般式 [ V I ]



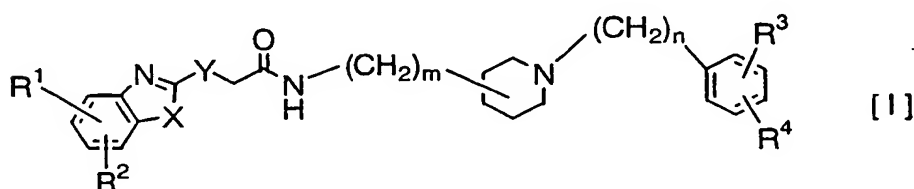
[式中、R<sup>10</sup>及びR<sup>20</sup>は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル基又はアシルアミノ基を；X及びYは同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を意味する] で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、一般式 [ V I I ]



[式中、mは0又は1を；nは1ないし3の整数を；R<sup>30</sup>及びR<sup>40</sup>は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基又は保護されていてもよいアミノ基を意味する] で表される化合物とを反応させ、一般式 [ I V ]



[式中、 $m$ 、 $n$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{40}$ 、 $X$ 及び $Y$ は前記の意味を有する]  
で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することを特徴とする、一般式  
[I]

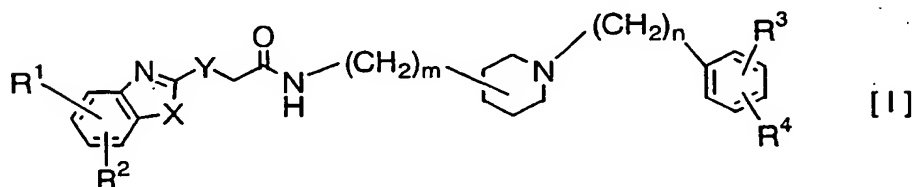


5

[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル基又はアシルアミノ基を； $R^3$ 及び $R^4$ は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基又はアミノ基を意味し、 $m$ 、 $n$ 、 $X$ 及び $Y$ は前記の意味を有する] で表される化合物の製造法。

10

(8) 一般式 [I]



15

[式中、 $m$ は0又は1を； $n$ は1ないし3の整数を； $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル基又はアシルアミノ基を； $R^3$ 及び $R^4$ は同一又は異なって、

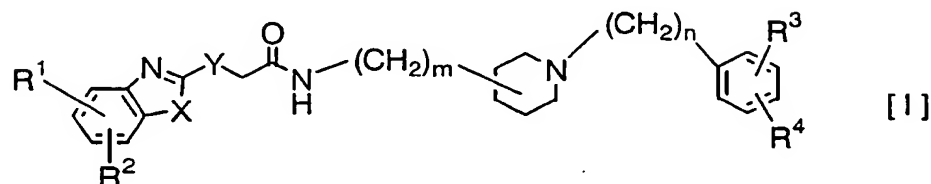
20

水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基又はアミノ基を； $X$ 及び $Y$ は同一



又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を意味する] で表される化合物又はその塩を有効成分とするケモカイン受容体拮抗剤。

(9) 一般式 [I]



- 5 [式中、mは0又は1を；nは1ないし3の整数を；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニル基又はアシルアミノ基を；R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって、
- 10 水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基又はアミノ基を；X及びYは同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を意味する] で表される化合物又はその塩を有効成分とする、急性及び慢性炎症性疾患、癌、虚血再灌流障害、動脈硬化症、臓器移植手術時の拒絶反応又はヒト免疫不全症候群の処置剤。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01479

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D413/12, 417/12, 417/14, A61K31/454,  
A61P43/00, 31/00, 29/00, 37/08, 11/00, 19/02, 37/00,  
A61P35/00, 9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D413/12, 417/12, 417/14, A61K31/454,  
A61P43/00, 31/00, 29/00, 37/08, 11/00, 19/02, 37/00,  
A61P35/00, 9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/11917, A1 (EURO-CELTIQUE, S.A.), 25 April, 1996 (25.04.96), & ZA, 9508563, A & AU, 9642317, A & NO, 9701684, A & EP, 785927, A1 & FI, 9701489, S & US, 5665737, A & SK, 9700454, A & KR, 97706266, A & JP, 10-510513, A & AU, 9918564, A & JP, 2000-080087, A	1-9
A	EP, 214823, A2 (FUJIREBIO INC.), 18 March, 1987 (18.03.87), & JP, 62-153279, A & JP, 62-155251, A & JP, 62-167765, A & JP, 62-175479, A & JP, 62-175474, A & JP, 62-255490, A & US, 4837316, A	1-9
A	JP, 03-148263, A (TERUMO CORORATION), 25 June, 1991 (25.06.91) (Family: none)	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
14 June, 2000 (14.06.00)

Date of mailing of the international search report  
27.06.00

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01479

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SEKINE Yasuo et al., "A novel histamine 2 (H <sub>2</sub> ) receptor antagonist with gastroprotective activity. Synthesis and pharmacological evaluation of N-phenoxypropylacetamide derivatives with thioether function", Chem. Pharm. Bull., (1998), 46 (4), p. 610-5	1-9

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/01479

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07D413/12, 417/12, 417/14, A61K31/454,  
A61P43/00, 31/00, 29/00, 37/08, 11/00, 19/02, 37/00,  
A61P35/00, 9/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07D413/12, 417/12, 417/14, A61K31/454,  
A61P43/00, 31/00, 29/00, 37/08, 11/00, 19/02, 37/00,  
A61P35/00, 9/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 96/11917, A1 (EURO-CELTIQUE, S.A.), 25. 4 月. 1996 (25. 04. 96) & ZA, 9508563, A&AU, 9642317, A& NO, 9701684, A&EP, 785927, A1& FI, 9701489, S&US, 5665737, A& SK, 9700454, A&KR, 97706266, A& JP, 10-510513, A&AU, 9918564, A& JP, 2000-080087, A	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 06. 00

国際調査報告の発送日

27.06.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 9159

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 2 1 4 8 2 3, A 2 (FUJIREBIO INC.), 1 8. 3 月. 1 9 8 7 (1 8. 0 3. 8 7) & JP, 6 2 - 1 5 3 2 7 9, A & JP, 6 2 - 1 5 5 2 5 1, A & JP, 6 2 - 1 6 7 7 6 5, A & JP, 6 2 - 1 7 5 4 7 9, A & JP, 6 2 - 1 7 5 4 7 4, A & JP, 6 2 - 2 5 5 4 9 0, A & US, 4 8 3 7 3 1 6, A	1 - 9
A	JP, 0 3 - 1 4 8 2 6 3, A (テルモ株式会社), 2 5. 6 月. 1 9 9 1 (2 5. 0 6. 9 1) (ファミリーなし)	1 - 9
A	SEKINE Yasuo et al., "A novel histamine 2 (H <sub>2</sub> ) receptor antagonist with gastroprotective activity. Synthesis and pharmacological evaluation of N-phenoxypropylacetamide derivatives with thioether function", Chem. Pharm. Bull., (1998), 46(4), p. 610-5	1 - 9